



FACULTAD DE MEDICINA  
UNIVERSIDAD DE CANTABRIA

## **GRADO EN MEDICINA**

### **TRABAJO FIN DE GRADO**

**Fracturas osteoporóticas en pacientes supervivientes de sepsis: análisis de la incidencia y factores de riesgo asociados.**

**Osteoporotic fractures in surviving sepsis patients:  
analysis of incidence and associated risk factors.**

**Autor:** Joaquín Monteagudo Rodríguez

**Director/es:** Dr. Javier Pardo Lledías

**Co-director/es:** Dra. Marta Martín Millán

**Santander, Junio 2020**

## ÍNDICE

<b>1.RESUMEN/ABSTRACT .....</b>	<b>1</b>
<b>2. INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>2</b>
<b>1.1.EL TEJIDO ÓSEO.....</b>	<b>2</b>
1.1.1. La estructura macroscópica.....	2
1.1.2. La estructura microscópica.....	2
1.1.2.1.El componente celular.....	3
1.1.2.2. Matriz ósea mineralizada .....	4
1.1.3Remodelado óseo.....	5
<b>1.2.LA OSTEOPOROSIS(OP).....</b>	<b>6</b>
1.2.1. Concepto de Osteoporosis .....	6
1.2.2.Epidemiología de la Osteoporosis .....	7
1.2.3.Tipos y localización de fracturas osteoporóticas.....	8
1.2.3.1.Fractura de cadera.....	8
1.2.3.2.Fractura vertebral (FVO).....	9
1.2.4.Factores de riesgo de la osteoporosis.....	<b>10</b>
1.2.4.1.Factores asociados a la fragilidad ósea .....	10
1.2.4.2.Factores de riesgo de caídas .....	11
1.2.5.Diagnóstico de la Osteoporosis.....	<b>12</b>
1.2.5.1.La densitometría. Interpretación de los resultados densitométricos .....	12
1.2.5.2. Criterios clínicos.....	14
<b>1.3. LA SEPSIS .....</b>	<b>14</b>
1.2.1.Concepto de sepsis .....	14
1.2.2.Criterios diagnósticos de sepsis: SIRS y Qsofa.....	15
1.2.3.Etiopatogenia de la sepsis .....	16
1.2.4. Epidemiología de la sepsis. Sobrevivir a una sepsis .....	19

1.2.5.Alteraciones metabolismo óseo asociados a la sepsis.....	19
<b>2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.....</b>	<b>20</b>
<b>3. METODOLOGÍA .....</b>	<b>21</b>
3.1.Diseño y población de estudio .....	21
3.2.Periodo de estudio .....	21
3.3.Obtención de la muestra y seguimiento .....	21
3.4.Variable registradas .....	21
3.5. Análisis estadístico.....	22
<b>4.RESULTADOS Y DISCUSIÓN .....</b>	<b>23</b>
4.1.Análisis de la muestra a estudio.....	23
4.2.Características generales de los pacientes analizados .....	23
4.3.Fracturas totales y por fragilidad .....	24
4.4.Características generales de los pacientes fracturados .....	26
<b>5. CONCLUSIONES .....</b>	<b>30</b>
<b>6.BIBLIOGRAFÍA .....</b>	<b>31</b>

## 1.RESUMEN/ABSTRACT

**Introducción.** La sepsis constituye un proceso agudo y multisistémico que afecta a diferentes órganos y sistemas y es causa de mortalidad. Los supervivientes de una sepsis presentan con frecuencia secuelas crónicas neurológicas, psiquiátricas, musculares y otras. El objetivo del trabajo es evaluar la incidencia de fracturas y fracturas por fragilidad en pacientes mayores de 65 años supervivientes de un proceso séptico grave y describir factores de riesgo.

**Metodos.** Estudio retrospectivo de pacientes >65 años supervivientes de sepsis que ingresaron en U. Cuidados Intensivos de HUMV entre el año 2010 y 2017. Se revisaron los registros del hospital de Urgencias, medicina interna, cirugía torácica, traumatología y neurocirugía.

**Resultados.** Se seleccionaron 694 pacientes, con edad media  $76,8 \pm 13,0$ , de las cuales 40,1 % fueron mujeres, con seguimiento medio  $75 \pm 24$  meses. 65 (9,3%) pacientes sufrieron fractura, siendo las mas frecuentes las de fragilidad. La incidencia de fractura total fue de 2,35 casos por 100 pacientes-año en las mujeres y de 0,92 casos por 100 pacientes-año en el caso de los hombres ( $p < 0,05$ ). Los pacientes >80 años presentaron mayor incidencia de fractura ( $p < 0,05$ ).

**Conclusiones.** Los pacientes mayores de 65 años que sobreviven a una sepsis grave presentan una alta incidencia de fracturas, especialmente las de fragilidad que ocurren en el primer año tras el alta. Las mujeres y los mayores de 80 años son los grupos de mayor riesgo para fractura.

**Background.** Sepsis is a multi-systemic acute syndrome causing a high mortality. Sepsis survivors frequently present chronic neurological, psychiatric, muscular, and other complications. The aim of this study is to assess the incidence of fractures and fragility fractures in patients survivors of several septic syndrome and to establish the risk factors involved in them.

**Methods.** Retrospective study of patients older than 65 years and survivors of sepsis, who entered the U. Intensive Care of HUMV between 2010 and 2017. Records of the emergency hospital, internal medicine, thoracic surgery, trauma and neurosurgery were reviewed.

**Results.** 694 patients were selected, average age  $76,8 \pm 13,0$  years, 40,1 % female, with a follow-up average  $75 \pm 24$  months. 65 (9,3%) patients presented fracture, being the most frequent associated with fragility. Overall incidence of fracture was 2,35 cases per 100 patients-year in female and 0,92 cases per 100 patients-year in male ( $p < 0,05$ ). Patients older than 80 years old had higher incidence of fracture.

**Conclusion.** Patients older than 65 years who survive severe sepsis have a high incidence of fractures, especially those of fragility that occur in the first year after hospitalization. Women and those over 80 years are the groups at highest risk for fracture.

## 2. INTRODUCCIÓN

### 1.1. EL TEJIDO ÓSEO

#### 1.1.1. La estructura macroscópica

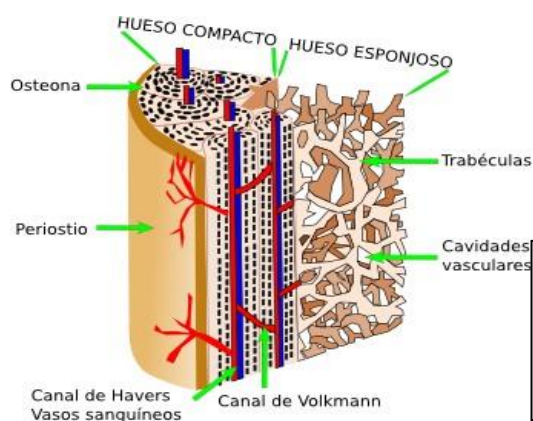
El tejido óseo es un tejido conjuntivo especializado, caracterizado por su rigidez y resistencia y que está presente en todos los huesos de cualquier organismo vertebrado. Su disposición tridimensional nos permite dividir la estructura del hueso en dos partes (figura 1):

- **Hueso cortical o compacto:** capa externa que constituye el 80 % del volumen total óseo y es característico de los huesos largos de las extremidades
- **Hueso esponjoso o trabecular:** capa interna formada por un entramado de tabiques y espículas que abunda en el esqueleto axial y en las diáfisis de huesos largos. (1)

A su vez, cada uno de nuestros huesos está recubierto por dos membranas: el periostio y el endostio.

El **periostio**: Es una capa de tejido conjuntivo fibroelástico denso que cubre la superficie externa del hueso (excepto en las caras articulares recubiertas de cartílago hialino) (2)

El **endostio**: membrana de tejido conjuntivo, similar al periostio pero mucho más delgada, que tapiza la cavidad medular de los huesos largos, la superficies de las trabéculas óseas del tejido esponjoso y los conductos vasculares (conductos de Havers y de Volkmann) del tejido óseo compacto. Se continua con la capa interna del periostio en los orificios vasculares que perforan el hueso (2).



**Figura 1. Estructura macroscópica del hueso**

Fuente: Megías M, Molist P, Pombal MA. 2019. Tejidos animales. Atlas de histología vegetal y animal. Recuperado (fecha de consulta) de : <http://mmegias.webs.uvigo.es/inicio.html>

#### 1.1.2. La estructura microscópica

El tejido óseo está formado por un componente celular, del que sólo describiré las células más importantes, y una matriz mineralizada en la que se distinguen dos elementos, el material orgánico, y el inorgánico, esto es el mineral. (1)

### **1.1.2.1.El componente celular**

Engloba las siguientes células:

#### **1. Osteoblastos**

Se encuentran en la superficie ósea, son células con gran actividad metabólica puesto que son las responsables de la síntesis de colágeno que posteriormente se mineralizará. Estas células proceden de las células mesenquimales y gracias a la expresión de diferentes factores de transcripción se van especializando hasta adquirir el fenotipo que les permite ejercer su función fundamental, que es sintetizar la matriz osteoide.

Durante el proceso de diferenciación se expresan diferentes marcadores específicos como la fosfatasa alcalina (FA), osteocalcina y osteopontina. Los osteoblastos poseen receptores para diferentes sustancias-del tipo de citoquinas- y diferentes hormonas endógenas como los estrógenos, la parathormona (PTH), la 1,25-dihidroxitamina D y los glucocorticoides. Todos ellos pueden tener un impacto en su diferenciación, lo que determinará el número total de osteoblastos disponibles para generar matriz, y también en su funcionamiento.

Cuando el osteoblasto finaliza su función pueden darse tres escenarios; un porcentaje de osteoblastos desaparecerá por apoptosis, otro se convertirá en células de revestimiento óseo (lining cells) y otro grupo terminará su diferenciación hacia osteocitos. Se desconoce con exactitud qué es lo que determina un destino u otro. (3,4)

#### **2. El Osteocito**

Constituye uno de los tres destinos finales del osteoblasto. El resultado es una célula tremendamente especializada con una localización y una morfología privilegiada para sensor estímulos mecánicos y hormonales que le llegan a través de una red canalicular donde reposan las dendritas celulares.

Se cree que el desencadenante de la diferenciación de osteoblasto a osteocito es la presencia de osteoide que en sí mismo estimula una maquinaria intracelular específica capaz de inducir la diferenciación hacia un osteocito maduro embebido en la matriz mineralizada. Por otro lado el osteocito es el responsable de inducir la mineralización del osteoide (figura 2).

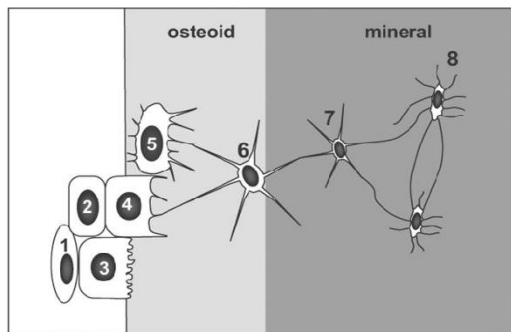


Figura 2: El proceso de diferenciación del osteoblasto hacia osteocito

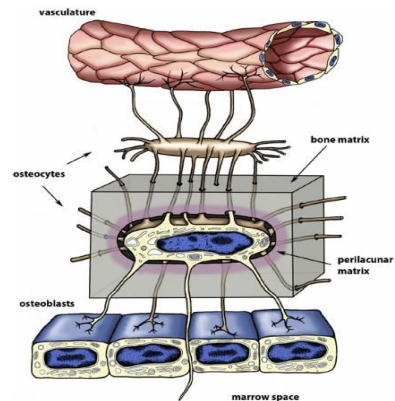


Figura 3: El osteocito y su entorno

Los osteocitos desde la matriz mineralizada no solo se comunican entre ellos mismos, sino que también son capaces de mantener un contacto con la superficie ósea (figura 3). Este hecho facilita que a través de los canaliculos el osteocito envíe las señales moleculares oportunas para estimular o detener el remodelado óseo, según las necesidades de cada momento. De entre las moléculas más conocidas sintetizadas por el osteocito se encuentran la esclerostina, que es un inhibidor de la formación ósea, y el ligando de RANK, una molécula implicada en la activación de la diferenciación osteoclástica. (5)

### 3. El osteoclasto

Es la célula que ejecuta la destrucción del hueso mediante la resorción de la superficie ósea. A diferencia de las células de estirpe osteoblástico, los osteoclastos proceden de las células de linaje hematopoyético, concretamente de la estirpe monocito/macrófago. Se necesitan dos factores para la diferenciación desde el monocito al OC capaz de resorber hueso, esto son el factor estimulante de colonias de macrófagos que inducen la diferenciación y mantienen la supervivencia del OC, y El ligando de RANK, molécula indispensable para la formación de un osteoclasto. Cuando el OC completa su función destructiva se extingue por apoptosis (6)

#### 1.1.2.2. Matriz ósea mineralizada

Formada a su vez por:

## Componente orgánico

Compuesto en un 90% por colágeno tipo I, mientras que el 10 % restante corresponde a una serie de proteínas no colágenas (no estructurales) entre las que destacan la osteocalcina y la osteonectina.(1)

## Componente inorgánico

El 99 % de su composición corresponde a depósitos de pirofosfato cálcico en forma de cristales de hidroxiapatita (1). Su función es la de conferir rigidez, flexibilidad y resistencia al hueso. (7)

### 1.1.3 Remodelado óseo

Se denomina remodelado óseo al constante proceso de resorción y formación al que se ve sometido el hueso a lo largo de toda la vida de cualquier individuo. Este proceso no podría llevarse a cabo sin la actuación conjunta y coordinada de las células comentadas en el apartado anterior, osteoclastos y osteoblastos. El proceso se lleva a cabo en la unidad multicelular básica, de modo que se cree que en un momento dado podemos tener de entre 1 a 2 millones de unidades básicas funcionando en nuestra superficie ósea.

El proceso de remodelado confiere varias ventajas, la más importante; permite la reparación de microfracturas y la renovación ósea. Ciertos trabajos indican que el hueso se renueva cada 10 años. Por otra parte, esta posibilidad de destrucción de hueso facilita la rápida respuesta a cambios en la calcemia(1).

Un ciclo completo de remodelado óseo consta de 4 fases diferentes(figura 4) :

1. **Fase quiescente o de descanso:** hueso en reposo.
2. **Fase de resorción:** en ella los osteoclastos disuelven los cristales de hidroxiapatita del hueso mediante la secreción de determinadas sustancias ácidas y dan lugar a pequeñas excavaciones en la matriz ósea conocidas como *lagunas de Howship*.
3. **Fase de formación:** los osteoblastos comienzan a sintetizar el componente orgánico de la matriz extracelular u osteoide.
4. **Fase de mineralización:** ocurre transcurridos 10 días del inicio de la fase de formación y pone fin al ciclo de remodelación ósea.(1)

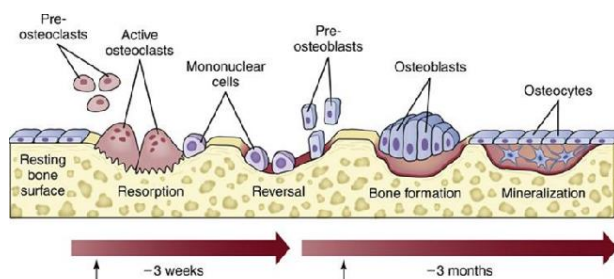


Figura 4: Representación gráfica de las fases del remodelado óseo.



Sin embargo, este proceso difiere en función del tipo de hueso. De esta forma, el remodelado del hueso trabecular no será exactamente idéntico al del hueso compacto, debido a las diferencias en composición, estructura y sobre todo función existente entre ambos. Asimismo cabe destacar que el remodelado del hueso trabecular puede llegar a ser hasta 10 veces superior al del hueso cortical, dado que la superficie del primero es mucho más extensa que la del segundo. (8)

Este proceso de remodelado óseo puede verse regulado tanto por factores locales previamente mencionados (RANKL, osteoprotegerina, esclerostina...) como por factores generales hormonales (calcitonina, vitamina D, estrógenos, glucocorticoides...) y mecánicos (carga, inmovilidad...) (8)

Una vez explicado el proceso de remodelado óseo es importante centrarnos en el término “**balance óseo**”. Este hace referencia a la diferencia entre volumen reabsorbido y formado en cada unidad de remodelado óseo. En circunstancias normales los individuos jóvenes mantienen un balance prácticamente invariable. Sin embargo, este balance puede negativizarse con el envejecimiento, la menopausia o determinadas enfermedades. sobre la formación y por tanto una pérdida de masa ósea que puede conducir al desarrollo de osteoporosis y a la aparición de fracturas patológicas en última instancia.(1)

## 1.2.LA OSTEOPOROSIS(OP)

### 1.2.1. Concepto de Osteoporosis

*“La osteoporosis se define como una enfermedad esquelética sistémica caracterizada por **baja masa ósea y por un deterioro de la microarquitectura** del hueso que conlleva un aumento de la fragilidad ósea y de la susceptibilidad de a la fractura” (9)*

Se han descubierto hasta 80 factores de riesgo diferentes que influyen tanto en la masa ósea máxima alcanzada al final de la etapa de desarrollo del individuo como en las pérdidas óseas sufridas a lo largo de la vida (10). Entre ellos caben destacar los siguientes:

- **Edad:** más frecuente en el último tercio de la vida.
- **Factores genéticos:** sexo (más frecuente en las mujeres) raza(mayor incidencia en blancos), carácter familiar( afecta en mayor medida a hijas de madres osteoporóticas), enfermedades hereditarias (osteogénesis imperfecta), delgadez...
- **Factores hormonales:** más frecuente en pacientes con menopausia precoz, menarquía tardía, amenorreas, hipogonadismo o hipertiroidismo...
- **Factores higiénico-dietéticos y estilo de vida:** calcio , vitamina D, estado nutritivo, tabaco, sedentarismo...
- **Enfermedades no endocrinológicas:** malabsorción, hepatopatías, enfermedades inflamatorias (artritis reumatoide), mieloma.

- **Tratamientos:**corticoides,citostáticos,anticonvulsivantes,heparina...(10)

De todos ellos, los más importantes con diferencia son el **envejecimiento y la menopausia**. Debido a ello, se ha propuesto la siguiente fórmula para resumir la incidencia de los factores responsables de la masa ósea de un individuo:

$$Q = I - (\text{envejecimiento} + \text{menopausia} + \text{factores esporádicos})$$

(Entendiendo como factores esporádicos u ocasionales a todos aquellos diferentes a la edad y menopausia) (11)

### 1.2.2.Epidemiología de la Osteoporosis

La prevalencia de la osteoporosis aumentará en función de la edad y del sexo de los sujetos de cualquier población. De esta manera,la mayoría de los casos de esta enfermedad se darán en **mujeres postmenopáusicas**.(12).

Para explicar el comportamiento epidemiológico de este cuadro podemos ayudarnos de los estudios realizados por el dr Melton , quien demostró , *mediante la determinación de la densidad ósea en las tres localizaciones convencionales (columna , cadera y muñeca)*, una prevalencia, para la década de los 50 a los 59 años, del 15%; para la de los 60 a los 69 años, del 22%; para la de los 70 a los 79 años, del 38%, y para la población de más de 80 años, del 70%. (13-15) Dicho de otra manera: el 21 % de las mujeres entre los 50 y los 84 años padecen osteoporosis.

Por otra parte, si nos basamos únicamente en la población española, estos porcentajes resultarían algo infraestimados debido en gran medida al mayor número de mujeres afectadas con osteoporosis de columna. De esta forma la cifra total de mujeres afectadas por esta enfermedad en nuestro país se situaría en torno a los 2 millones (12).

La importancia clínica de detectar baja masa ósea radica en la mayor susceptibilidad de padecer fracturas por parte de estos pacientes. El hecho de padecer una fractura conlleva una importante repercusión a diferentes niveles:

- Alta mortalidad hasta un 30 % de pacientes pueden fallecer durante la primera semana post fractura de cadera. (12)
- Impacto en la morbilidad y calidad de vida: aquellos pacientes que logran sobrevivir a una fractura de cadera experimentan consecuencias negativas tanto a medio como a largo plazo: empeoramiento de su movilidad, pérdida de funcionalidad, dependencia para las actividades del día a día...Todo ello justifica la se traduce finalmente en un aumento en la tasa de institucionalización de este tipo de pacientes (16).
- Costes económicos para el Sistema Sanitario: un estudio de cohorte realizado sobre 33152 pacientes británicos ingresados por fractura de cadera revela que el coste total anual derivado de este tipo de pacientes ronda los 1,1 billones de libras. Nos muestra además

como estos costes se ven incrementados en caso de sufrir una segunda fractura de cadera. Todo ello justifica la fuerte inversión económica que se está llevando a cabo para poder identificar factores riesgo de fracturas y así prevenir la aparición de las mismas (17).

### 1.2.3. Tipos y localización de fracturas osteoporóticas

Las fracturas de etiología osteoporótica, en contraposición a las fracturas traumáticas o patológicas, se denominan también fracturas por fragilidad. Sus localizaciones habituales son y se localizan más frecuentemente en la **columna, cadera**, radio distal y en menor medida en el húmero proximal. De manera menos frecuente pueden afectar al anillo pélvico, las costillas, el fémur distal y la tibia (1) Algunas fracturas incluso se consideran ajenas a la osteoporosis, como las vertebrales superiores a T4, las de los dedos de las manos, los huesos de la cara o los del codo. (12)

Conviene que nos detengamos a comentar en detalle las fracturas de cadera y de columna dada su alta prevalencia.

#### 1.2.3.1. Fractura de cadera

Su prevalencia es de alrededor del 5% en mujeres de más de 65 años, porcentaje que aumenta de manera importante a partir de los 70 años y que incluso llega a constituir el 50% de las fracturas en mayores de 80 años. (12)

Este tipo de fracturas revisten una elevada gravedad, siendo necesario la intervención quirúrgica en la mayoría de los casos (fig.5), la cual a su vez conlleva una recuperación lenta y a veces incompleta que puede acabar con la institucionalización definitiva de la paciente, y con el fallecimiento en el peor de los casos (1), tal y como hemos mencionado en el apartado anterior.



Figura 1. Rx simple de pelvis. Fractura intraescapular desplazada de fémur derecho.

**Figura 5:** Fractura intraescapular desplazada de fémur derecho.

Fuente: Iaconi Sara, Cuerva G Marcos, Magdaleno D Fernando, González G Antonio. Osteoporosis transitoria del embarazo: caso clínico. Rev. chil. obstet. Ginecol. 2011 ; 76( 2 ): 118-121.

Este tipo de fracturas se atribuyen en su gran mayoría a caídas accidentales así como a las múltiples comorbilidades que convergen en este tipo de pacientes (alteraciones en la visión, síncope...) Un dato importante con respecto este tipo de fracturas es la existencia de un gradiente norte-sur. Esto es debido en parte al aumento de casos diagnosticados tanto por el tipo de clima como por el mayor avance tecnológico de estas zonas(12).

### **1.2.3.2.Fractura vertebral (FVO)**

Se trata de la complicación más frecuente de la osteoporosis y se definen como la pérdida de más de un 20 % de la altura de la altura anterior, posterior o central de una vértebra(1). Su prevalencia es mayor a la de la fractura de cadera debido en parte a que suele afectar a pacientes más jóvenes y que presenta una menor tasa de mortalidad(12). Aparecen sobre todo a consecuencia de sobrecargas mecánicas (pequeños traumatismos entre D7 y L2) o incluso de manera espontánea(1) , y en más del 60 % de las ocasiones resultan asintomáticas y por tanto tan solo el 10% conlleva ingreso hospitalario(12). Alguno de los síntomas más frecuentes de este tipo de fractura son :

- Dolor: es de gran intensidad, sobre durante 2-3 semanas. Al cabo de 3- 4 meses puede llegar a remitir , aunque no siempre de manera total.
- Gran incapacidad funcional: debida en gran parte al dolor que padecen este tipo de pacientes.
- Disminución de la estatura: puede alcanzar hasta 10 cm al cabo de 10 - 20 años.
- Cifosis dorsal: deformación columnar más frecuente de este tipo de fracturas.
- Escoliosis: si la FVO se produce por compresión lateral.
- Afectación de la caja torácica: en estadios avanzados de la enfermedad puede ir acompañada de una disminución del volumen torácico y por consiguiente de un trastorno respiratorio restrictivo(1).
- Mortalidad : su tasa al cabo de 5 años no supera el 20 % y en la mayoría de los casos se debe a enfermedades concomitantes del paciente más que complicaciones derivadas de la fractura(12).

Por último, cabe destacar que las fracturas osteoporóticas constituyen desde un punto de vista general un importantísimo factor pronóstico para el desarrollo de nuevas fracturas osteoporóticas. De esta manera, los pacientes que ya poseen una fractura poseen entre un 50-500% de posibilidades de sufrir otra(12).

## 1.2.4. Factores de riesgo de la osteoporosis

Vamos a analizar más en profundidad algunos de los factores de riesgo ya mencionados en el apartado de concepto de la Osteoporosis.

Un factor de riesgo es todo aquel que lleva asociada una mayor probabilidad de padecer la enfermedad y por consiguiente de sufrir una fractura. A la hora de clasificarlos emplearemos el siguiente criterio (18)

### 1.2.4.1. Factores asociados a la fragilidad ósea

#### Edad y sexo

Un estudio reciente refleja que el riesgo de sufrir cualquier tipo de fractura osteoporótica (sobre todo de cadera, pero también vertebral, humeral...) entre los 45 y los 85 años se multiplica por 5 en el caso de los hombres y por 8 en el caso de las mujeres (19). Esto nos lleva a la conclusión de la mayor susceptibilidad a padecer osteoporosis y por tanto fracturas de las mujeres con respecto a los hombres, diferencia que se ve acentuada sobre todo en las etapas pre y postmenopáusicas (prevalencia de 15-20:1 respecto al hombre en esta etapa) (18).

#### Variables antropométricas

**Peso:** los/as pacientes que pesan 57 kg o menos presentan una mayor fragilidad ósea y por tanto un mayor riesgo de fractura, sobre todo de cadera.

**Talla:** de igual manera sucede en pacientes de baja estatura, sin haberse estipulado una cifra límite.

**IMC y grasa corporal:** existe relación entre valores bajos en ambos parámetros y una menor DMO (18).

#### Densidad mineral ósea (DMO)

Constituye el mejor factor predictor de fractura osteoporótica en el caso de la mujer posmenopáusica. De esta forma, por cada desviación estándar que disminuya la DMO de un paciente, su riesgo de fractura se multiplicará aproximadamente por dos. Sin embargo, existen variaciones en función de la técnica utilizada para medir la DMO así como de la localización de la fractura (18).

Asimismo, los valores de DMO aislados no proporcionan la información suficiente en cuanto al riesgo de fractura. Por ello, una buena estrategia para predecir dicho riesgo consiste en combinar la DMO con los factores de riesgo clínico de cada paciente osteoporótico, aumentando la sensibilidad de la predicción sin que la especificidad se vea mermada (1).

## Fractura osteoporótica previa

En términos generales podemos afirmar que, habiendo sufrido al menos una fractura osteoporótica, la probabilidad de padecer una nueva se incrementa entre 1,5 y 9,5 veces. Por otro lado, si comparamos el riesgo de fractura de un paciente con fractura previa frente al de un individuo sin antecedente de fractura nos encontraremos con que el primero posee 2,2 veces más de probabilidad que el segundo de sufrir una nueva en el futuro(18).

## Antecedentes familiares de fractura

Se debe tener en cuenta a familiares de primer y segundo grado de ambos sexos. Este factor de riesgo es atribuible sobre todo a los casos de fractura de cadera(18).

## Ejercicio físico

El estudio SOF revela un aumento en el riesgo de fractura de cadera de entre un 20-40% al comparar las mujeres sedentarias con las que practican de 2 a 4 horas de ejercicio ligero semanal(18).

## Calculadora de riesgo de fracturas por fragilidad ósea (FRAX)

Consiste en un algoritmo que, teniendo en cuenta determinados factores de riesgo, se utiliza para calcular la probabilidad de sufrir una fractura mayor (cadera, vertebral, húmero...) y una fractura de cadera en los próximos 10 años (1).

Sin embargo posee ciertas limitaciones como por ejemplo la de no tomar en consideración el factor dosis-respuesta de determinados factores de riesgo (glucocorticoides, alcohol...) o el de no añadir la DMO de columna lumbar entre los factores de riesgo(1).

### 1.2.4.2. Factores de riesgo de caídas

Al igual que los anteriores, estos factores de riesgo se relacionan sobre todo con las fracturas de cadera. Entre ellos cabe destacar:

- Inestabilidad o alteración del equilibrio en la exploración física.
- Antecedente de caída en el último año: sobre todo en el caso de una una caída lateral ,lo que aumenta 6 veces el riesgo de fractura de cadera en relación con una caída en otra dirección.
- Demencia y otros trastornos cognitivos. —
- Uso de sedantes.

- Alteraciones visuales.
- Alteraciones neuromusculares: la incapacidad para levantarse de una silla por si solo, imposibilidad de dar paseos o incluso de mantener la posición bípeda durante 4 horas al día.
- Otras enfermedades o factores asociadas a las caídas: enfermedad de Parkinson, alcoholismo, vértigo...(18).

### 1.2.5.Diagnóstico de la Osteoporosis

Podemos realizarlo atendiendo tanto a criterios densitométricos como a criterios clínicos(12).

#### 1.2.5.1.La densitometría. Interpretación de los resultados densitométricos

La densidad de masa ósea (DMO) se define como la cantidad de masa ósea en gramos por unidad de área medida en cm<sup>2</sup>. Se puede cuantificar mediante la densitometría ósea, una técnica no invasiva que engloba varios métodos. En la práctica habitual hace referencia a la determinación de esta densidad a través de la absorciometría de rayos X de doble energía (DXA). Las regiones del esqueleto “gold standart” a la hora de alcanzar el diagnóstico de osteoporosis mediante dicha técnica corresponden a la columna lumbar (L1-L4) y tercio proximal del fémur (20).

Esta medición sirve tanto de criterio diagnóstico como pronóstico de la enfermedad, resultando muy útil para valorar la evolución de la enfermedad y el riesgo de fractura (1).

Para una mejor interpretación de los parámetros se emplean **los índices T y Z**, expresados en unidades de desviación estándar (DE):

#### Índice T

Hace referencia al número de DE de un sujeto con respecto al valor promedio de una población de entre 20 y 39 años.

#### Índice Z

Corresponde al número de DE de un sujeto con respecto al promedio de una población de la misma edad y sexo (20).

De esta manera, el riesgo relativo de fractura aumenta de 1,5 a 2,5 veces por cada disminución de una desviación estándar en la DMO con respecto a controles de la misma edad.

Existe una relación exponencial entre la pérdida de DMO y el incremento en el riesgo de fractura(20). Sin embargo, cabe señalar que el valor densitométrico no es lo único que determina la probabilidad de fracturarse. Esta probabilidad aumenta con la edad del enfermo(figura 6). De esta forma, a mayor edad mayor probabilidad de fractura, independientemente de la DMO.

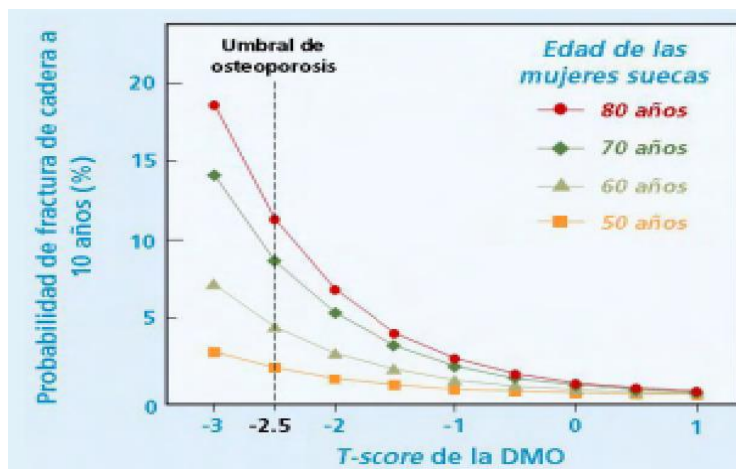


Figura 6: Probabilidad de fractura de cadera a los 10 años en función de la edad

En 1994, la Organización Mundial de la Salud publicó un informe en el que se recomendaba el uso de la siguiente clasificación de la población en cuatro categorías, mediante los resultados de la puntuación T:

- **Normal:** cuando la puntuación T sea superior a -1 DE.
- **Osteopenia:** puntuación T entre -1 DE y -2,5 DE.
- **Osteoporosis:** puntuación T igual o inferior a -2,5 DE.
- **Osteoporosis establecida (severa):** puntuación T igual o inferior a -2,5 DE más presencia de fractura.(20)

El diagnóstico densitométrico de osteoporosis se alcanza por tanto siempre que el sujeto presente un T score medido en columna lumbar, cuello femoral o fémur total es menor o igual a **-2,5 desviaciones estándar (DE).**(1)

Sin embargo, estos criterios diagnósticos presentan ciertas limitaciones. En primer lugar cabe decir que fueron diseñados inicialmente para la población de raza blanca postmenopáusica. Por tanto, no existen actualmente suficientes evidencias científicas para aplicarlos sobre las mujeres premenopáusica y los hombres.

En segundo lugar, el valor umbral de -2,5 T seleccionado para el diagnóstico no se puede aplicar en aquellas mediciones realizadas sobre localizaciones óseas periféricas o mediante equipos de ultrasonidos. La razón principal de esta última limitación es la de que la masa ósea evoluciona de forma distinta en las diferentes partes del esqueleto, de manera que la cantidad de mujeres que queda por debajo de -2,5 T es diferente en cada una de ellas (21).



### 1.2.5.2. Criterios clínicos

Se basa fundamentalmente en evidenciar la presencia de fracturas. Sin embargo y pese a que parece un criterio fácil de cumplir, entraña la dificultad de confirmar que realmente tal fractura se debe a la osteoporosis (20).

Para ello nos ayudamos de diversos métodos como descartar cualquier otra causa que haya podido originar la fractura ( caída, trauma...), o demostrar que el paciente posee algún factor de riesgo propio de la osteoporosis, como podría ser la edad avanzada, el sexo femenino o el tratamiento esteroideo. Pese a ello, muchas veces no conseguimos demostrar del todo la etiología osteoporótica de la fractura, como ocurre en el caso de la fractura de muñeca(20).

## 1.3. LA SEPSIS

### 1.2.1.Concepto de sepsis

Para la correcta comprensión del concepto de sepsis debemos definir primero otra serie de procesos estrechamente relacionados: infección y Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica(SRIS).

#### Infección

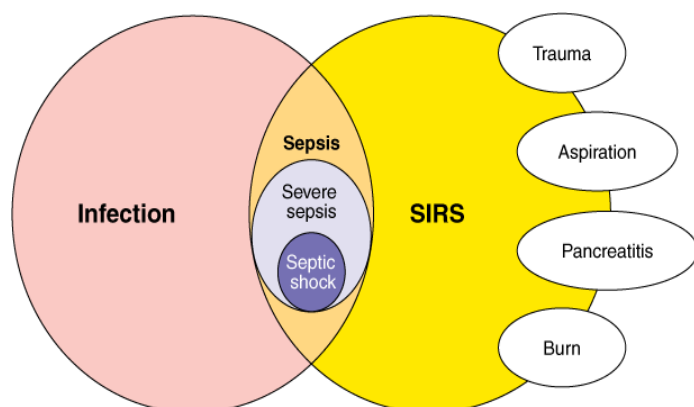
Invasión de un organismo huésped por cualquier tipo de microorganismo patógeno. Esta puede ser demostrada tanto por un cultivo positivo del microorganismo en cuestión, por visualización directa del mismo mediante técnicas de tinción tisular así como por determinación de su material genético mediante PCR( cuyas siglas en inglés significan: *chain reaction polimerasa*). Dentro de esta definición se incluyen también ciertos signos o síndromes clínicos relacionados con una alta probabilidad de infección, tales como fiebre, hipoxemia, alteraciones cutáneas...(22).

#### Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica(SRIS)

Se define como una respuesta defensiva exagerada que nuestro organismo pone en marcha ante diversos tipos de estímulos agresores, tanto endógenos (infección, isquemia...) como exógenos( traumatismo, cirugía...). El principal objetivo de esta respuesta es el de localizar y eliminar la fuente de dichas agresiones. Para ello se promueve la liberación de diversas moléculas denominadas **reactantes de fase aguda** que a su vez van a desencadenar una cascada de reacciones de diversa índole en el sujeto, involucrando tanto al sistema inmunológico, como al endocrino, hematológico, autónomo... (23).

Sin embargo, estos mediadores aparentemente defensivos pueden volverse en nuestra contra y acabar originando un cuadro de disfunción orgánica reversible o irreversible que puede dar lugar a la muerte del paciente en el peor de los supuestos(23).

Asimismo, empleamos el término de **sepsis** para referirnos a todo aquel SRIS que aparece como consecuencia de una infección (figura 7). Cabe destacar el hecho de que no es necesario demostrar la presencia de una fuente de infección para poder emplear el término de sepsis, siendo suficiente con sospecharla, al menos en estadios iniciales(23).



Source: Brunickardi FC, Andersen DK, Billiar TR, Dunn DL, Hunter JG, Matthews JB, Pollock RE: *Schwartz's Principles of Surgery*, 9th Edition; <http://www.accessmedicine.com>  
Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. All rights reserved.

Figura 7: esquema que muestra la diferencia entre los términos: infección, sepsis Y SRIS

Fuente: Brunickardi FC, Anderson DK, Billiar TR, Dunn DL, Hunter JG, Matthews JB, Pollock RE: *Scwartz's Principles of Surgery*. 9ª edición. The McGraw-Hill Companies; 2010.

Por otro lado, en el momento en que la sepsis origina el fallo de al menos un órgano del sujeto en cuestión, automáticamente pasa a denominarse **sepsis severa**. Si a todo lo anterior le añadimos la pérdida de volumen intravascular con la consiguiente situación de inestabilidad hemodinámica emplearemos el término de **shock séptico**. (23)

Recientemente, el Colegio Americano de Cirujanos Torácicos en colaboración con la Sociedad de Cuidados Críticos Médicos han introducido un nuevo término a la lista: **Síndrome de disfunción orgánica múltiple** (en inglés: *Multiple organ dysfunction syndrome o MODS*) o simplemente **Fallo Multiorgánico**. Este se define como la imposibilidad de mantener la homeostasis en todos aquellos pacientes sépticos con disfunción orgánica, siempre y cuando no se aplique ninguna intervención terapéutica (24).

### 1.2.2.Criterios diagnósticos de sepsis: SIRS y Qsofa

Hace unos años bastaba con que se cumpliesen dos de los siguiente criterios para poder emplear el término de SIRS:

- Temperatura central mayor de 38,5º o menor de 36º C
- Frecuencia Cardíaca mayor de 90 latidos por minuto(lpm)
- Frecuencia respiratoria superior a 20 respiraciones por minuto o Presión parcial de CO2 inferior a 32 mmHg
- Recuento leucocitario superior a 12000 o inferior a 4000/ microlitro o más de 10 % de formas inmaduras o cayados(23).

Sin embargo, estos criterios presentaban ciertas limitaciones que los expertos en la materia no tardaron en detectar. Por ejemplo, *Kaukonen et al* sugirió a través de un estudio de más de 130.000

pacientes hospitalizados que existen ciertos subgrupos, especialmente en etapas extremas de la vida, que no cumplían criterios de SIRS pero aún así presentaron un cuadro de infección severa que posteriormente daría lugar a una disfunción orgánica sistémica y en última instancia a la muerte. Otra conclusión sacada de este mismo trabajo fue la de confirmar que cada uno de los criterios reflejados en la definición de SIRS presentaban porcentajes muy diferentes de riesgo de disfunción orgánica y muerte (25) .

Posteriormente aparecen unos nuevos criterios llamados SOFA (cuyas siglas en inglés significan: *sequential organ failure assessment*). Entre sus múltiples ventajas destaca su mayor capacidad pronóstica, sobre todo a la hora de predecir el riesgo de muerte intrahospitalaria. Se trata de un score que puede resultar difícil de calcular, razón por la que aparece una versión reducida del mismo: **Qsofa**( que en inglés significa: *Quick Sofa Score*). A la hora de calcular este último debemos tener en cuenta los siguientes 3 parámetros:

- Presión arterial sistólica (PAS) < 100 mmHg
- Frecuencia respiratoria > 21
- Escala de coma de Glasgow inferior a 15 (23) .

La aparición de dicho score supuso una auténtica revolución en el mundo de la sepsis , desplazando por completo a los criterios SRIS. Sin embargo, su eficacia disminuye cuando se aplica en paciente ingresados en UCI y sometidos a determinadas terapias como ventilación mecánica o fármacos vasopresores.(26)

### 1.2.3.Etiopatogenia de la sepsis

Desde un punto de vista molecular el SRIS se caracteriza principalmente por los siguientes tipos de patrones(figura 8):

#### **Patrones moleculares asociados a daño (DAMP)**

Quemadura, traumatismos, intervención quirúrgica, pancreatitis, intoxicaciones, isquemia, vasculitis, reacción adversa medicamentosa(RAM)... Todos ellos podrían englobarse bajo la denominación de estímulos no infecciosos.(23)

#### **Patrones moleculares asociados a patógeno (PAMP)**

Infección bacteriana, vírica, fúngica(inmunodeprimidos) , síndrome de shock tóxico causado por exo y endotoxinas... Estos últimos patrones también pueden clasificarse en función de la localización y de la extensión de la infección, los cuales irían desde infección órgano-específica hasta bacteriemia diseminada y sepsis en última instancia.(23)

Ambos tipos de estímulos (infecciosos y no infecciosos) desencadenan en el organismo toda una compleja cascada de reacciones inflamatorias en las que interaccionan diversos componentes, tanto del sistema inmune celular y humoral, así como diversas citoquinas o moléculas implicadas en la vía del complemento. (23)

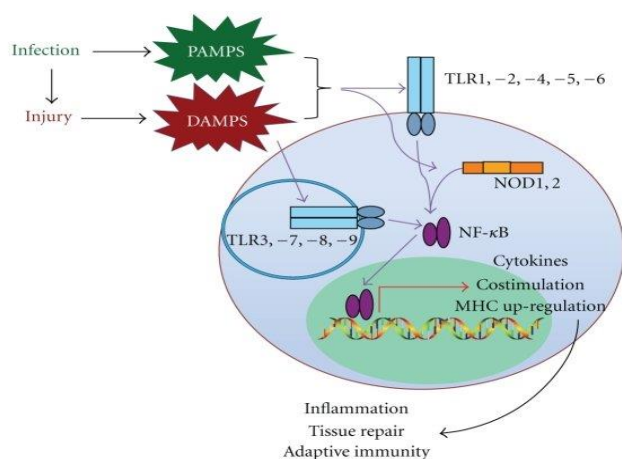


Figura 8: vías moleculares activadas por de los diferentes patrones implicados en la etiopatogenia de la sepsis.

Fuente: Brennan, Todd. Lunsford, Keri. Kuo, Paul. Innate Pathways of Immune Activation in transplantation. Journal of Transplantation. 2010;

A nivel celular, esta primera respuesta de nuestro organismo ante cualquier agresión se resume en 3 vías principales:

### 1. Activación de la interleukina 1 (IL-1) y del factor alfa de necrosis tumoral (TNF alfa)

Ocurre durante la primera hora y se caracteriza por los siguientes acontecimientos : (23)

- **Propagación de la vía de las citoquinas:** se trata de diversas moléculas proinflamatorias (IL-6, IL-8, interferón gamma...) que intervienen en la liberación de determinadas proteínas, como la Proteína C reactiva o Procalcitonina (reactantes de fase aguda) (27).
- **Alteración de la vía de la coagulación y posterior daño en la microcirculación:** mediante la inhibición de determinadas moléculas anticoagulantes (proteína C, antitrombina...) se producen trombosis microvasculares así como aumento de la permeabilidad y fragilidad capilar, lo que conduce al fallo orgánico de forma progresiva (23).
- **Liberación de hormonas de estrés:** es el caso por ejemplo de las catecolaminas, las cuales inducen la taquicardia y taquipnea características de la sepsis. También se produce un aumento de la secreción de vasopresina/ADH así como activación del eje renina angiotensina aldosterona, el cual interviene en el proceso de leucocitosis a través de la síntesis endógena de glucocorticoides (23).

### 2. Activación de la vía de las prostaglandinas y leucotrienos (23)

### 3. Activación del sistema de complemento (C3a-C5a) (23)

Estas 3 vías celulares intervienen en el proceso de SRIS. Para que este tenga lugar, es necesario que el equilibrio entre la cascada proinflamatoria y antiinflamatoria se rompa a favor de la primera. Para un mejor entendimiento de este complejo proceso, el autor Roger Bone propuso un modelo de 5 estadios diferentes:

### **Estadio 1**

Consiste en una reacción localizada en el sitio de la lesión cuyo objetivo principal no es otro que contener dicha agresión y evitar que se disemine al resto del organismo o limitar su extensión lo máximo posible. Esta función la llevan a cabo las células del sistema inmune a través de la liberación “in situ” de una serie de citoquinas, las cuales estimulan al sistema reticuloendotelial y promueven de esta manera la reparación tisular. Este proceso se conoce como “inflamación local” y se caracteriza por la presencia de los 4 signos inflamatorios clásicos:

- Rubor: producido por la vasodilatación local inducida por la liberación de óxido nítrico y prostaciclina.
- Tumor y calor: desencadenado por el paso de diversas células del sistema inmune y proteínas al espacio extravascular donde reside la lesión.
- Dolor: debido a la estimulación de los nociceptores del tejido en cuestión. Este estímulo doloroso constituye en realidad un mecanismo de defensa de nuestro organismo, ya que conduce a la pérdida de función del órgano en cuestión y por tanto evita la perpetuación del daño, permitiendo así que la reparación del mismo tenga lugar.(28)

### **Estadio 2**

Se trata de una respuesta anti-inflamatoria precoz conocida bajo las siglas de *CARS (compensatory anti-inflammatory response syndrome)* que trata de mantener el equilibrio inmunológico (22). Para ello intervienen principalmente 2 interleukinas: IL-4 e IL-10. Ambas inhiben la producción de diversas moléculas implicadas en el proceso de SRIS (IL-6, IL-8, IL-1 y TNF alfa)(23)

### **Estadio 3**

Constituye el inicio del *SRIS* y se caracteriza por una disfunción endotelial progresiva y una activación de la vía de coagulación. Todo ello da lugar a procesos de microtrombosis y a un aumento progresivo de la permeabilidad capilar, ocasionando procesos isquémicos en última instancia.

### **Estadio 4**

La respuesta anti-inflamatoria o *CARS* predomina sobre la pro-inflamatoria o *SRIS* y el organismo sufre un auténtico proceso de inmunosupresión en un intento de frenar el avance de la infección. Por ello, el paciente es especialmente susceptible a infecciones secundarias o nosocomiales, lo cual a su vez perpetuaría el proceso de sepsis.

### **Estadio 5**

Finalmente se produce un fallo tanto de la respuesta anti-inflamatoria como pro-inflamatoria, lo que se traduce en un fallo multiorgánico o *MODS (multiorganic dysfunction syndrome)* (28)

#### **1.2.4. Epidemiología de la sepsis. Sobrevivir a una sepsis**

En los últimos 15 años el número de pacientes con sepsis en algunos países ha incrementado de forma notable. Un estudio de EEUU demuestra que el número de pacientes con sepsis se ha triplicado en apenas una década ,aunque las tasas de letalidad no han disminuido de forma notable (29).

Otro estudio diferente llevado a cabo sobre más de 2 millones de pacientes estadounidenses diagnosticados de sepsis y con una media de edad de 65 años, mostró una tasa de mortalidad global del 12,5%. Sin embargo, este porcentaje variaba en función de la severidad del cuadro, descendiendo hasta un 5,6% al referirnos a cuadros de sepsis sin disfunción orgánica, y alcanzando cifras de hasta un 14,9% y un 32,2% de letalidad en casos de sepsis severa y shock séptico, respectivamente.

Este mismo estudio también arrojó algunos datos sobre la repercusión económica de la sepsis en EEUU. Se concluyó que los costes , al igual que la tasa de mortalidad, se incrementaban en función de la severidad del cuadro . Se observó también un aumento del gasto sanitario en función de la presencia de sepsis al ingreso frente a la ausencia de la misma, pasando de un total de 18023 dólares a 51022 dólares, respectivamente. (30)

De la mano del incremento de pacientes con sepsis ha venido también un incremento del número de paciente supervivientes de esta enfermedad y con ello un interés sobre las complicaciones posteriores a la sepsis.

Así entre los pacientes que sobreviven a una sepsis  $\frac{1}{3}$  fallecen en el primer año y un porcentaje presenta secuelas a largo plazo de su proceso séptico. Entre las secuelas están: las alteraciones neurológicas como la neuropatía periférica, miopatía y la encefalopatía postsepsis que aparecen entre el 10-20% de los pacientes y las alteraciones neuropsiquiátricas como los trastornos de estrés y ansiedad presentes entre el 20-30% de los pacientes supervivientes. (29)

#### **1.2.5.Alteraciones metabolismo óseo asociados a la sepsis**

La sepsis produce una activación del sistema inmunológico a través de unos receptores de patrones de reconocimiento (TLRs) que se unen a PAPMS y DAMPs, ya mencionados en apartados anteriores. La unión de estas partículas antigénicas a sus receptores activan a factores nucleolares como el NF-KB ,que constituye factor transcripcional clave para la producción y liberación de citoquinas implicadas en la respuesta inflamatoria. (31)

Este mismo factor nucleolar NF-KB está también implicado en el reconocimiento de señales como el ligando RANK que es clave en el remodelamiento óseo.

Por otra parte, durante la sepsis pueden existir otros factores implicados en el remodelado óseo como son:

- Incremento de los niveles de cortisol en pacientes con sepsis
- Alteraciones en los niveles de hormona estimulante de tiroides (TSH),
- Frecuente déficit de vitamina D en pacientes críticos
- Inmovilismo asociado a situaciones críticas
- Uso de tratamiento con glucocorticoides en algunos pacientes con sepsis. (32)

## **2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS**

La sepsis implica una situación de enorme catabolismo para el organismo y está demostrado que los pacientes que han sobrevivido a ella desarrollan complicaciones en diferentes órganos y sistemas a largo plazo. Por ello, planteamos la hipótesis de que el tejido óseo pudiera también verse afectado en los pacientes durante el síndrome séptico, y que esto pueda traer como consecuencia un incremento en el número de fracturas.

De esta manera, planteamos los siguientes objetivos:

1. Evaluar la incidencia de fracturas y fracturas por fragilidad en pacientes mayores de 65 años y supervivientes de un proceso séptico grave.
2. Describir cuáles son los factores de riesgo de fractura existentes en la población superviviente de una sepsis grave que padeció una fractura.

### **3. METODOLOGÍA**

#### **3.1. Diseño y población de estudio**

Realizamos un estudio descriptivo retrospectivo sobre una cohorte de pacientes supervivientes de sepsis y que permanecieron ingresados en el Hospital Universitario Marqués de Valdecilla.

#### **3.2. Periodo de estudio**

Los pacientes incluidos en el estudio fueron todos aquellos que estuvieron ingresados entre el 1 de enero de 2010 y 1 de enero de 2017 en el servicio de Medicina Intensiva del HUMV, durante al menos 1 día y que posteriormente fueron dados de alta, bien desde ese mismo servicio o desde otro del mismo centro hospitalario.

#### **3.3. Obtención de la muestra y seguimiento**

La cohorte de pacientes se obtuvo a través de las altas médicas registradas en el Conjunto Mínimo Básico de Datos (CMBD), que contienen los diagnósticos de descarga al alta codificados con el ICD-9 y ICD-10. El CMBD contiene datos relativos a aspectos demográficos como edad, sexo y lugar de residencia, variables clínicas (fundamentalmente diagnósticos codificados), así como variables relacionados con el episodio de hospitalización, circunstancias de admisión y alta.

El seguimiento se realizó a través de la revisión de la historia clínica proporcionado por el programa de registro hospitalario, *Altamira*. A través de este programa se pudo identificar a aquellos pacientes que desarrollaron una fractura posterior a la estancia en UCI, así como otras características de interés clínico. El seguimiento realizado abarca hasta la última fecha de entrada en el sistema de registro informático del hospital.

#### **3.4. Variables registradas**

Se recogieron datos demográficos como sexo y edad, así como la fecha de ingreso y la fecha de alta en UCI, incluyendo el número de días totales de ingreso.

También se registró la presencia o ausencia de fractura vertebral y de cadera posterior, así como cualquier otro tipo de fractura, incluyendo la fecha de las mismas.

En los pacientes fracturados se obtuvo también información referente a los factores de riesgo de fractura tales como: consumo de sustancias tóxicas como el alcohol (sea cual sea la cantidad de gr/l ingerida) o el tabaco (independientemente del índice paquetes/año), la presencia de cualquier conectivopatía o enfermedad reumática (Artritis Reumatoide, Lupus Eritematoso Sistémico, Artritis Gotosa...), la exposición previa a tratamiento esteroideo, o el diagnóstico previo de Osteoporosis. En el caso de pacientes ya diagnosticados de osteoporosis, se recabó información adicional acerca de los valores densitométricos obtenidos tanto antes del proceso séptico como después de haber recibido el alta hospitalaria. En ambos casos, las densitometrías seleccionadas fueron aquellas que se realizaron únicamente sobre las siguientes localizaciones: femoral, vertebral y de cadera. De igual manera, en estos paciente se anotó la existencia o ausencia de tratamiento para la osteoporosis



previo al episodio de sepsis. Finalmente se anotó la fecha de fin de seguimiento o la fecha de exitus de cada uno de los pacientes.

Las variables fueron volcadas en el programa estadístico Statistical Package for the Social Sciences SPSS 20.0.

### **3.5. Análisis estadístico**

Los resultados se expresan en valores absolutos (n) y porcentajes (%). Las variables categóricas son expresadas en porcentajes, mientras que las cuantitativas en medias y desviación estándar (DE). Se consideraron fracturas por fragilidad aquellas que ocurrieron en cadera, vertebra y tercio distal del radio. La incidencia se calculó en función número de eventos por 100 pacientes-año. Para evaluar la asociación existente entre dos variables categóricas empleamos el test Chi-cuadrado. La magnitud de la asociación entre las variables se estimó mediante la Odds Ratio (OR) y el cálculo de los intervalos de confianza al 95%. Asimismo, se utilizó el coeficiente de correlación de Pearson con el fin de evaluar la correlación entre los meses de seguimiento y la frecuencia de fracturas.

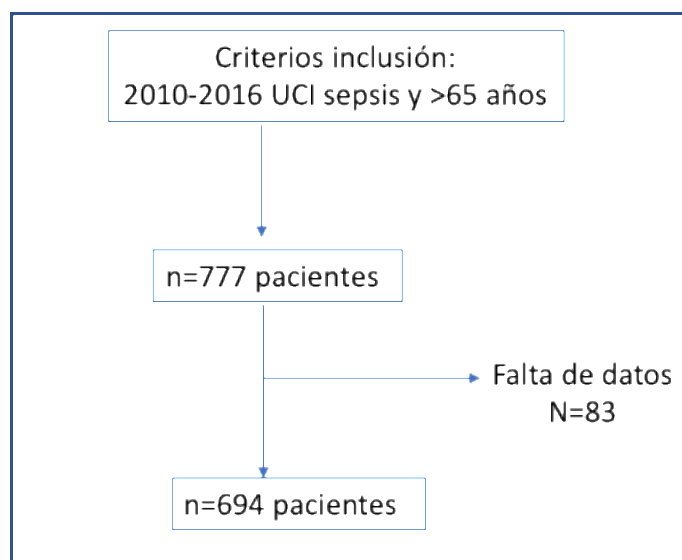
Por otro lado, empleamos el estimador de Kaplan-Meier y la prueba de log-rank<sup>2</sup> para evaluar el análisis del tiempo libre de fractura y las diferencias en las curvas, respectivamente. Se consideró estadísticamente significativo todo valor de  $p < 0,05$ .

La incidencia de fracturas en la población estudiada se calculó mediante la ratio número de eventos /pacientes totales por el número de años de seguimiento.

## 4.RESULTADOS Y DISCUSIÓN

### 4.1.Análisis de la muestra a estudio

Se analizaron un total de 777 pacientes > 65 años y supervivientes de sepsis. De estos, se excluyeron 83 pacientes debido a la presencia de datos incompletos en su registro, incluyendo finalmente 694 pacientes (89%) en nuestro estudio .



**Figura 9.** *Flow-chart* de los pacientes incluidos en el trabajo.

### 4.2.Características generales de los pacientes analizados

La edad media de los pacientes incluidos en el estudio fue de  $76,8 \pm 13,0$  años. Se contabilizaron 279 (40,1%) mujeres. La media de días de ingreso en UCI fueron  $10,5 \pm 12,9$  días. El tiempo de seguimiento medio en los pacientes en estudio fue de  $75 \pm 24$  meses. Los datos se muestran en la tabla 1.

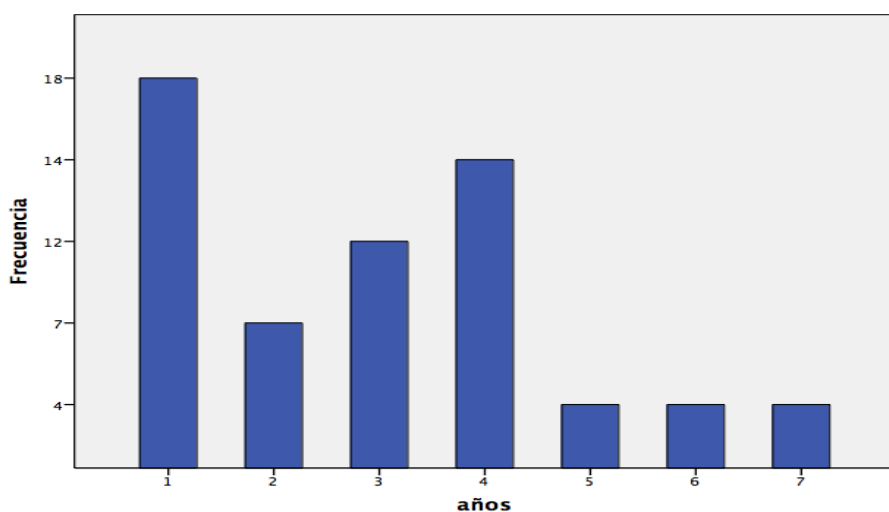
### Variables

Edad $x \pm DE$ (años)	76,8 $\pm$ 13,0
Sexo mujer n (%)	279 (40,2)
Sepsis n(%)	694 (100)
Ingreso UCI $x \pm DE$ (días)	10,5 $\pm$ 12,9
Seguimiento $x \pm DE$ (m)	75 $\pm$ 24
Fractura n(%)	65 (9,0)
Incidencia tasa (n/100 p año)	
- Fracturas totales	1,4 %/año
- Fragilidad	1,1 %/año
Tiempo hasta Fx $x \pm DE$ (años)	2,5 $\pm$ 2,0

**Tabla 1. Características generales de los pacientes estudiados**

### 4.3.Fracturas totales y por fragilidad

Del total de los pacientes analizados un total de 65 (9,3%) desarrollaron alguna fractura durante el seguimiento. El tiempo medio desde el alta hasta la aparición de la primera fractura fue de 2,5 $\pm$ 2,0 años. Dieciocho (28%) del total de fracturas ocurrieron en el primer año de seguimiento post-alta, 7(11%) en el segundo año, 12 (19%) en el tercero, 14 (22%) se fracturaron en el 4<sup>a</sup> año y posteriormente 4 (4%) se fracturaron en los años consecutivos hasta el séptimo año (Figura 10). Encontramos una correlación inversa entre el número de fracturas por año y los años de seguimiento (coeficiente de correlación lineal -0,763 p=0,046).



**Fig. 10.** Número de fracturas/año durante los años de seguimiento.

Estos datos podrían explicarse en parte por la posible rápida pérdida de densidad mineral ósea que acontece en los sujetos después de un proceso crítico. En un trabajo realizado recientemente sobre diferentes pacientes ingresados en UCI por diferentes enfermedades médicas y quirúrgicas, se detectó un descenso importante de la densidad mineral ósea (DMO), que continuaba al alta durante los dos primeros años y que conllevó una pérdida total cercana al 6% en cadera y 8% en columna vertebral. (31)

Por otra parte, la presencia de miopatía y neuropatía en el paciente crítico pueden influir decisivamente sobre el riesgo de caídas y fracturas consecuentes, sobre todo en los primeros años post sepsis.

La incidencia de fractura total fue de 2,35 casos por 100 pacientes-año en las mujeres y de 0,92 casos por 100 pacientes-año en el caso de los hombres. Estos datos de incidencia son inferiores si los comparamos con un estudio publicado por Orford and cols. Dicho estudio, realizado sobre una cohorte de paciente ingresados en UCI, obtuvo una incidencia de fracturas de 3,84 x100 p/año en mujeres y 2,41 x100 p/año en hombres(33). No obstante cabe destacar que, dada la metodología del estudio, es posible que se haya infraestimado la incidencia de fracturas sobre todo en el caso de las vertebrales, al no contemplar fracturas subclínicas.

Las fracturas más frecuentes fueron las consideradas por fragilidad, destacando las siguientes localizaciones: 23 (3,3%) fracturas de fémur proximal, 13 (1,8 %) fracturas vertebrales y 8 fracturas de radio distal (1,1%). Estos datos junto con el resto de fracturas encontradas vienen recogidos en la tabla 2 que se muestra a continuación.

**Tabla 2.** Fracturas en la cohorte estudiada

Fracturas	n (%)
Fragilidad	44 (6,3)
-Cadera	23 (3,3)
-Vertebral	13 (1,8)
-Radio distal	8 (1,1)
Otras fracturas	26 (3,7)
- Costillas	7 (1,0)
- Pelvis	4 (0,5)
- Húmero	3 (0,4)
- Tibia	3 (0,4)
- Cubito	3 (0,4)
- Otras fémur	2 (0,2)
- Peroné	2 (0,2)
- Clavícula	2 (0,2)
- Otras	4 (0,5)

#### 4.4.Características generales de los pacientes fracturados

La características generales de la población que sufrió una fractura tras el alta se muestran en la tabla 3. En ella se puede observar como un 34 (54,8%) de los pacientes sobrepasaban los 80 años de edad. Asimismo, 41 (63%) del total de pacientes fracturados fueron mujeres. En cuanto al consumo de sustancias tóxicas, 19(30,1%) pacientes eran fumadores, mientras que 11 (17%) bebían sustancias alcohólicas de cualquier tipo. Del total de fracturados, 12 pacientes (19%) presentaban algún tipo de conectivopatía o enfermedad reumática de base. Por último, cabe destacar que 19 pacientes (30,1 %) presentaban el diagnóstico previo de osteoporosis, de los cuales tan solo 10 (15, 8% del total de fracturas) recibían tratamiento previo.

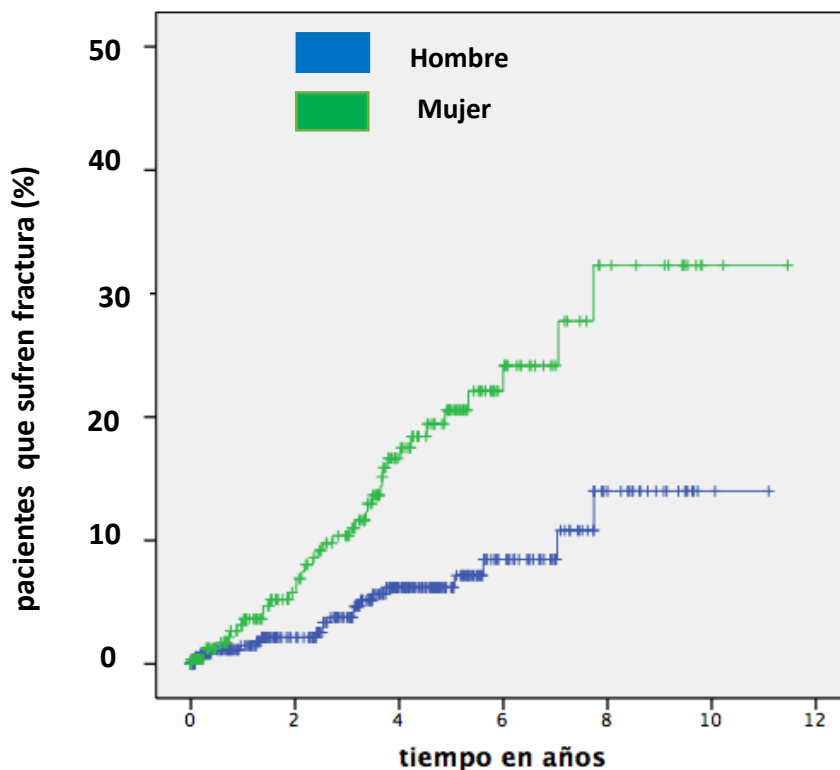
**Tabla 3.** Características generales de la población de pacientes con fractura.

Variables	n (%)
Edad > 80 años	34 (54,8)
Sexo mujer	41 (63,1)
Tabaquismo	19 (29,2)
Alcohol	11 (16,9)
Conectivopatía	12 (18,4)
Osteoporosis previa	19 (29,2)
Tratamiento previo	10 (15,3)

Por otra parte, intentamos analizar si el sexo, la edad o los días de ingreso en UCI eran factores de riesgo para el desarrollo de fracturas posteriores al alta. En el análisis bivariable encontramos diferencias significativas entre las fracturas en mujeres y hombres [41(14%) mujeres vs 25(5,5%) hombres, OR 2,8, IC al 95%= 1,6-4,7 ( $p<0,001$ )], lo que parece indicar que las mujeres presentan mayor riesgo de padecer una fractura tras la estancia en UCI, siendo hasta casi tres veces superior al de los varones que sufrieron la misma condición. Este hecho se repite en todas las cohortes de población general existentes (Framingham, Camargo, GOS, etc) , en las cuales la incidencia de fracturas en mujeres al menos duplica al de los hombres para la misma edad y condición. Otro colectivo donde la tasa de fracturas es también mucho más alta en mujeres que en hombres es el de pacientes que ingresaron en UCI por otros motivos diferentes a la sepsis. (33)

Por otra parte, todo apunta a que los pacientes mayores de 80 años presentan una mayor predisposición a sufrir una fractura. Sin embargo, este hecho no alcanzó rango de significación estadística ( $p<0,05$ ) en nuestro estudio. Tampoco encontramos diferencias significativas en cuanto al desarrollo de fractura en pacientes cuya estancia en UCI fue más prolongada, estableciendo como punto de corte los 7 días ( $p<0,05$ ).

Además en este trabajo de fin de grado quisimos analizar si realmente existían diferencias, en función del sexo y la edad, en las curvas de supervivencia libre de fractura en la población estudiada. Los resultados se muestran en las **Figuras 11, 12 y 13**.

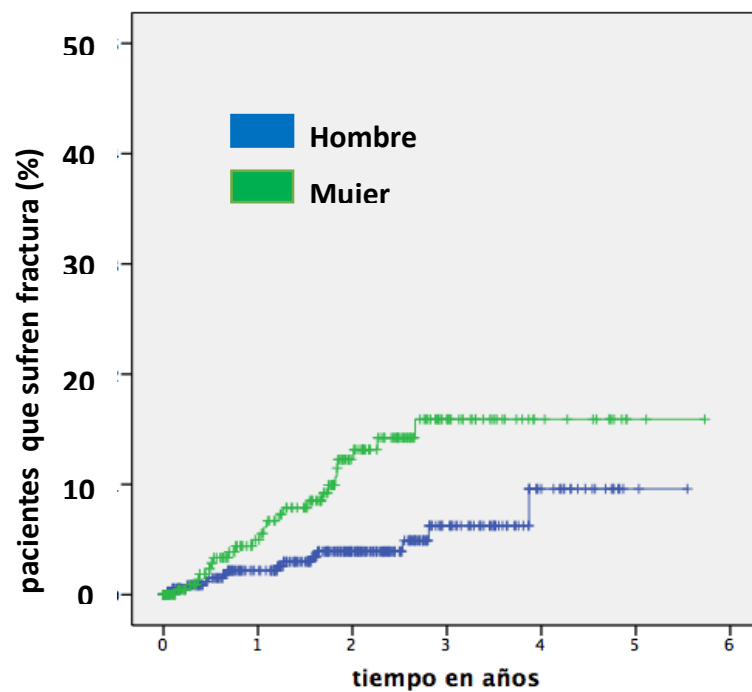


**Fig. 11. Curva de Kaplan Meier. Desarrollo de fractura (totales) en función del sexo**

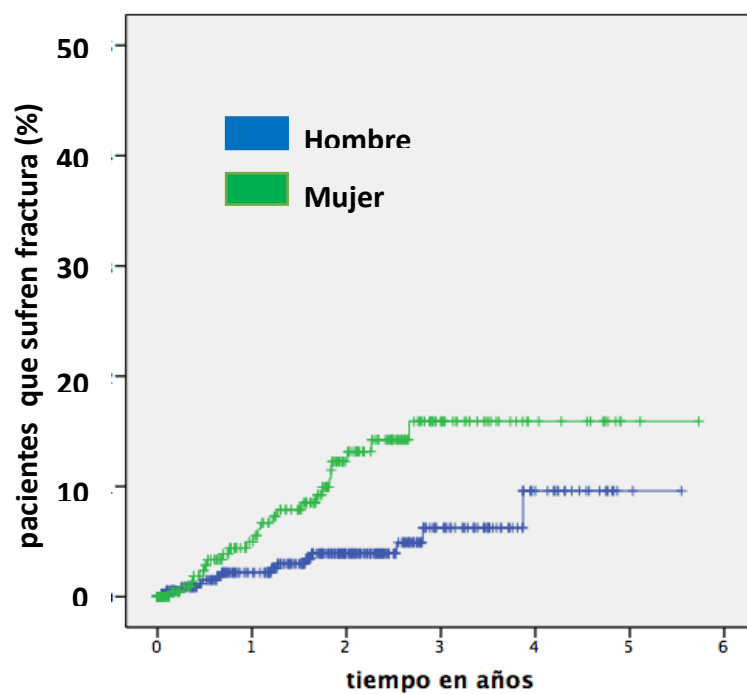
En la Fig. 3 y 4 se observan diferencias significativas en el porcentaje de pacientes que desarrollaron una fractura, total y por fragilidad, en función del sexo ( $p < 0,05$ ).

De la misma manera, en la figura 5 se pueden ver diferencias significativas en el porcentaje de pacientes que desarrollaron una fractura en función de la edad, teniendo como punto de corte los 80 años. Por lo tanto, parece que las mujeres y los mayores de 80 años tienen más probabilidades de desarrollar una fractura por fragilidad tras haber estado ingresado en una unidad de UCI.

Sería interesante poder comparar estos datos con una población estándar que no haya precisado ingresar en UCI. De esta manera podríamos detectar si realmente los pacientes ingresados en UCI constituyen un colectivo más vulnerable para el desarrollo de fractura que la población general, y si es así poder implementar seguimiento estrecho y tratamientos preventivos.



**Fig.12. Curva de Kaplan Meier. Desarrollo de fractura por fragilidad en función del sexo**



**Fig.13. Curva de Kaplan Meier. Desarrollo de fractura por fragilidad en función del sexo**



## **5. CONCLUSIONES**

1. Los pacientes mayores de 65 años que sobreviven a una sepsis grave presentan una alta incidencia de fracturas.
2. Las fracturas clínicas más frecuentes en estos pacientes son las llamadas fracturas por fragilidad, especialmente de fémur y en menor grado vertebrales y de tercio distal del radio.
3. Las fracturas ocurren de forma más frecuente en los primeros años tras alta hospitalaria, y más concretamente en el primer año.
4. Dentro de la cohorte de pacientes estudiada, las mujeres y los mayores de 80 años son los grupos de mayor riesgo para fractura.

## 6.BIBLIOGRAFÍA

- (1) Gómez Vaquero, C. Osteoporosis (I). Etiopatogenia. Manifestaciones clínicas. Diagnóstico. En: Íñigo Rúa-Figueroa Fernández de Larrinoa, editor. Manual SER de enfermedades reumáticas. 6ª edición. Barcelona, España: Elsevier; 2015. P 549-555.
- (2) Real Academia Nacional de Medicina. Diccionario de términos médicos. Edición 0. Madrid:panamericana Editorial Médica Panamericana; 2012.
- (3) Komori T. Signaling networks in RUNX2-dependent bone development. *J Cell Biochem*. 2011;112(3):750-755. doi:10.1002/jcb.22994
- (4) Hartmann C. A Wnt canon orchestrating osteoblastogenesis..Trends Cell Biol. 2006 Mar;16(3):151-8. doi: 10.1016/j.tcb.2006.01.001. Epub 2006 Feb 7.
- (5) Bellido T. Osteocyte-driven bone remodeling. *Calcif Tissue Int*. 2014 Jan ;94(1):25-34.
- (6) ) Vega D, Maalouf NM, Sakhaee K. The role of receptor activator of nuclear factor-kappaB (RANK)/RANK ligand/osteoprotegerin: clinical implications. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:4514-21
- (7) (5) Arnett Tim, Estructura y remodelado del hueso. En: Universidad de Cantabria, Osteoporosis y Enfermedades del Metabolismo Mineral. Santander, España: Jarpyo Editores, S.A; 2004. p. 15-20.
- (8) Manolagas SC. Birth and death of bone cells: basic regulatory mechanisms and implications for the pathogenesis and treatment of osteoporosis. *Endocr Rev* 2000;21:115-37.
- (9) (6)NIH consensus panel: Consensus development conference: diagnosis, prophylaxis and treatment of osteoporosis. *Am J Med* 1993, 94:646-650.
- (10) González Macías, Jesús. Osteoporosis: definicion y etiología. En: Universidad de Cantabria, Osteoporosis y Enfermedades del Metabolismo Mineral. Santander, España: Jarpyo Editores, S.A; 2004. p.99-103.
- (11) Khosla S, Riggs BL, Melton LJ III. Clinical spectrum. En: Riggs BL, Melton LJ III, eds. Osteoporosis. Lippincott-Raven. Filadelfia. Estados Unidos. 1995. pp:205-223
- (12) González Macías, Jesús. Osteoporosis Primaria: epidemiología y diagnóstico. En: Universidad de Cantabria, Osteoporosis y Enfermedades del Metabolismo Mineral. Santander, España: Jarpyo Editores, S.A; 2004. p. 105-110.
- (13) Melton LJ 3rd. How many women have osteoporosis now? *J Bone Miner Res* 1995; 10:175-7.
- (14) Melton LJ 3rd, Atkinson EJ, O'Connor MK, et al. Bone density and fracture risk in men. *J Bone Miner Res* 1998;13:1915-1923.
- (15)World Health Organization. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. WHO. Technical report series. Ginebra. Suiza. 1994.

- (16) Dyer S, Crotty M, Fairhall N, Magaziner J, Beaupre L, Cameron I, et al. A critical review of the long-term disability outcomes following hip fracture. *BMC Geriatr*. 2016;16:158.
- (17) Leal J, Gray AM, Prieto-Alhambra D, et al. Impact of hip fracture on hospital care costs: a population-based study. *Osteoporos Int*. 2016;27(2):549-558
- (18) Hernández Hernández, José Luís. Factores de riesgo de osteoporosis y fracturas. En: Universidad de Cantabria, Osteoporosis y Enfermedades del Metabolismo Mineral. Santander, España: Jarpyo Editores, S.A; 2004. p. 133-138.
- (19) Kanis JA. Diagnosis of osteoporosis and assessment of fracture risk. *Lancet* 2002; 359:1929-36
- (20) Del Río, Luís. Densitometría ósea. En: : Universidad de Cantabria, Osteoporosis y Enfermedades del Metabolismo Mineral. Santander, España: Jarpyo Editores, S.A; 2004. p. 83-87.
- (21) Kanis JA, Cooper C, Rizzoli R, Reginster JY. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int*. 2019; 30(1): 3–44.
- (22) Goldstein B, Giroir B, Randolph A, International Consensus Conference on Pediatric Sepsis. International pediatric sepsis consensus conference: definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. *Pediatr Crit Care Med* 2005; 6(1):2.
- (23) Chakraborty RK, Burns B. Systemic Inflammatory Response Syndrome. [Updated 2020 Mar 28]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK547669/>
- (24) Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, Schein RM, Sibbald WJ. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. *Chest*. 1992 Jun;101(6):1644-55. [PubMed]
- (25) Kaukonen KM, Bailey M, Pilcher D, Cooper DJ, Bellomo R. Systemic inflammatory response syndrome criteria in defining severe sepsis. *N. Engl. J. Med*. 2015 Apr 23;372(17):1629-38. [PubMed]
- (26) Finkelsztejn EJ, Jones DS, Ma KC, Pabón MA, Delgado T, Nakahira K, Arbo JE, Berlin DA, Schenck EJ, Choi AM, Siempos II. Comparison of qSOFA and SIRS for predicting adverse outcomes of patients with suspicion of sepsis outside the intensive care unit. *Crit Care*. 2017 Mar 26;21(1):73 [PubMed]
- (27) Wang KY, Yu GF, Zhang ZY, Huang Q, Dong XQ. Plasma high-mobility group box 1 levels and prediction of outcome in patients with traumatic brain injury. *Clin. Chim. Acta*. 2012 Nov 12;413(21-22):1737-41. [PubMed] .
- (28) Bone RC, Grodzin CJ, Balk RA. Sepsis: a new hypothesis for pathogenesis of the disease process. *Chest*. 1997 Jul;112(1):235-43. [PubMed].
- (29) Prescott, H. C., Angus, D. C. Enhancing Recovery From Sepsis: A Review. *JAMA*, 2018;319(1):62–75.

- (30) Paoli, C. J., Reynolds, M. A., Sinha, M., Gitlin, M., & Crouser, E. Epidemiology and Costs of Sepsis in the United States-An Analysis Based on Timing of Diagnosis and Severity Level. *Critical care medicine*, 2018 ; 46(12): 1889–1897.
- (31). Orford NR, Bailey M, Bellomo R, Pasco JA, Cattigan C, Elderkin T, et al. The association of time and medications with changes in bone mineral density in the 2 years after critical illness. *Crit Care*. 21, 2017;21(1):69.
- (32) Lin, T. H., Pajarinen, J., Lu, L., Nabeshima, A., Cordova, L. A., Yao, Z., & Goodman, S. B. NF- $\kappa$ B as a Therapeutic Target in Inflammatory-Associated Bone Diseases. *Advances in protein chemistry and structural biology*, 2017 ;107:117–154.
- (33) Orford, N. R., Saunders, K., Merriman, E., Henry, M., Pasco, J., Stow, P., & Kotowicz, M. Skeletal morbidity among survivors of critical illness. *Critical care medicine*, 2011; 39(6), 1295–1300.

## AGRADECIMIENTOS

*A mis tutores, la Dra. Marta Martín Millán y el Dr. Javier Pardo Lledías, quienes han sabido sobreponerse a las adversas circunstancias y han estado disponibles en todo momento, compaginándolo a la perfección con su labor asistencial, más crucial que nunca durante la crisis sanitaria del COVID-19. Espero de todo corazón haber estado a la altura.*

*Por supuesto agradecer el apoyo incondicional de mi familia y amigos, sin ellos estos 6 años de carrera hubieran resultado mucho más duros de lo que ya fueron.*

*Por último, me gustaría hacer mención especial al Decano de la Facultad de Medicina, el Dr. Juan Carlos Villegas, quién cumplió con su palabra de proporcionarnos las claves de acceso al visor corporativo del hospital, permitiéndonos así poder seguir con nuestro trabajo Fin de Grado durante los meses de confinamiento.*

